

Nouvelles recommandations pour l'évaluation du statut HER2 dans les cancers du sein

Dr Camille Franchet
Toulouse Oncopole



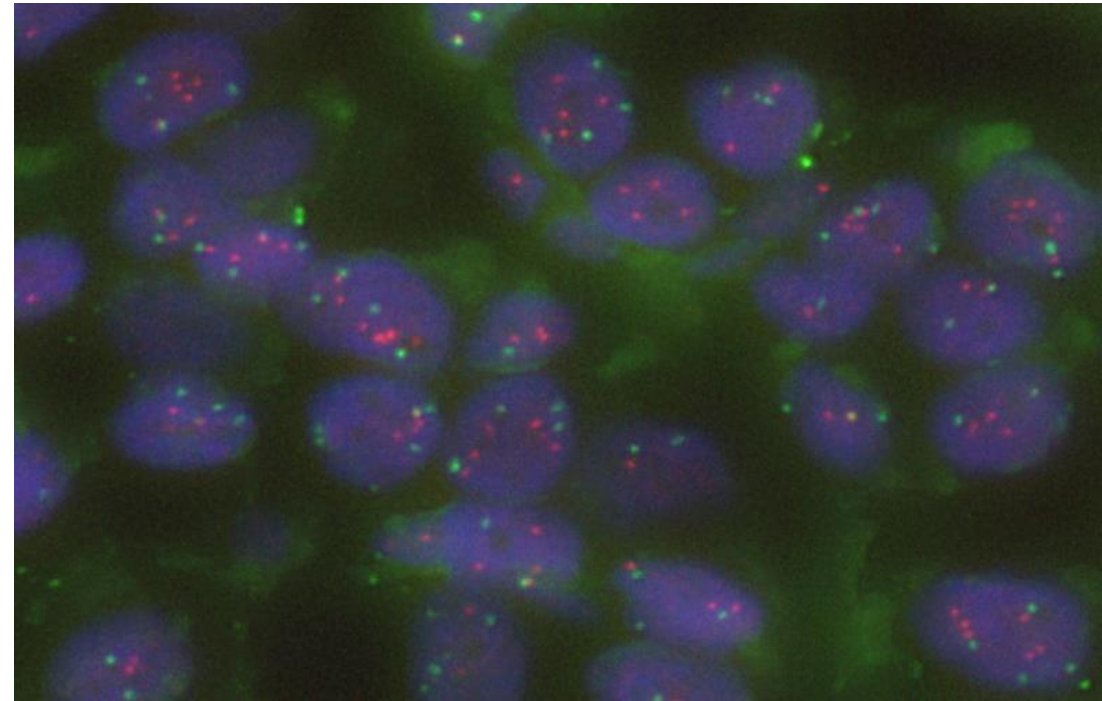
Philosophie des recommandations ASCO/CAP pour l'évaluation du statut HER2 dans les cancers du sein

- 2007 : privilégier la spécificité
- 2013 : privilégier la sensibilité
- 2018 : mise à jour ciblée pour trouver un juste milieu



Disparition du statut *HER2* équivoque en hybridation in situ

- $4 < \text{nombre de copies de } HER2 \leq 6 ; \text{ ratio } HER2/CEP17 < 2$
- Confirmation par un second pathologiste
- Statut *HER2* négatif avec commentaire



Les questions abordées par la mise à jour ciblées des recommandations ASCO/CAP

- Le statut HER2 doit-il être réévalué sur pièce opératoire lorsqu'il était négatif sur biopsie ?
- Quelle est la définition la plus appropriée pour le score IHC 2+ (IHC équivoque) ?
- Doit-on considérer les cancers infiltrants avec un nombre moyen de HER2 < 4.0 copies par cellule et un ratio HER2/CEP17 ≥ 2.0 comme positifs en hybridation in situ ?
- Doit-on considérer les cancers infiltrants avec un nombre moyen de HER2 ≥ 6.0 copies par cellule et un ratio HER2/CEP17 < 2.0 comme positifs en hybridation in situ ?
- Quelle est la démarche diagnostique appropriée pour les cancers infiltrants avec un nombre moyen de HER2 ≥ 4.0 et < 6.0 copies par cellule et un ratio HER2/CEP17 < 2.0 , initialement considérés comme équivoques en hybridation in situ ?

Les questions abordées par la mise à jour ciblées des recommandations ASCO/CAP

- Le statut HER2 doit-il être réévalué sur pièce opératoire lorsqu'il était négatif sur biopsie ?
- Quelle est la définition la plus appropriée pour le score IHC 2+ (IHC équivoque) ?
- Doit-on considérer les cancers infiltrants avec un nombre moyen de HER2 < 4.0 copies par cellule et un ratio HER2/CEP17 ≥ 2.0 comme positifs en hybridation in situ ?
- Doit-on considérer les cancers infiltrants avec un nombre moyen de HER2 ≥ 6.0 copies par cellule et un ratio HER2/CEP17 < 2.0 comme positifs en hybridation in situ ?
- Quelle est la démarche diagnostique appropriée pour les cancers infiltrants avec un nombre moyen de HER2 ≥ 4.0 et < 6.0 copies par cellule et un ratio HER2/CEP17 < 2.0 , initialement considérés comme équivoques en hybridation in situ ?

Les questions abordées par la mise à jour ciblées des recommandations ASCO/CAP

- Le statut HER2 doit-il être réévalué sur pièce opératoire lorsqu'il était négatif sur biopsie ?
- Quelle est la définition la plus appropriée pour le score IHC 2+ (IHC équivoque) ?
- Doit-on considérer les cancers infiltrants avec un nombre moyen de HER2 < 4.0 copies par cellule et un ratio HER2/CEP17 ≥ 2.0 comme positifs en hybridation in situ ?
- Doit-on considérer les cancers infiltrants avec un nombre moyen de HER2 ≥ 6.0 copies par cellule et un ratio HER2/CEP17 < 2.0 comme positifs en hybridation in situ ?
- Quelle est la démarche diagnostique appropriée pour les cancers infiltrants avec un nombre moyen de HER2 ≥ 4.0 et < 6.0 copies par cellule et un ratio HER2/CEP17 < 2.0 , initialement considérés comme équivoques en hybridation in situ ?

Le statut HER2 doit-il être réévalué sur pièce opératoire lorsqu'il était négatif sur biopsie ?

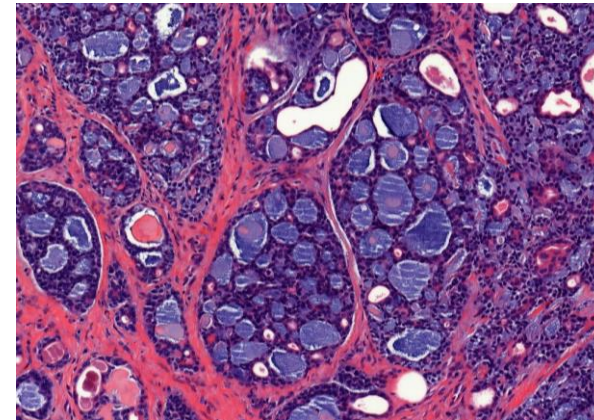
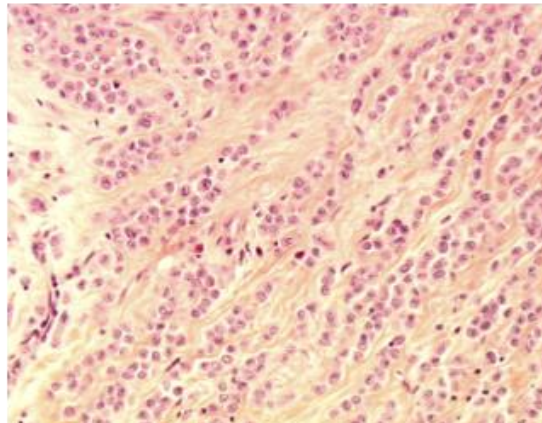
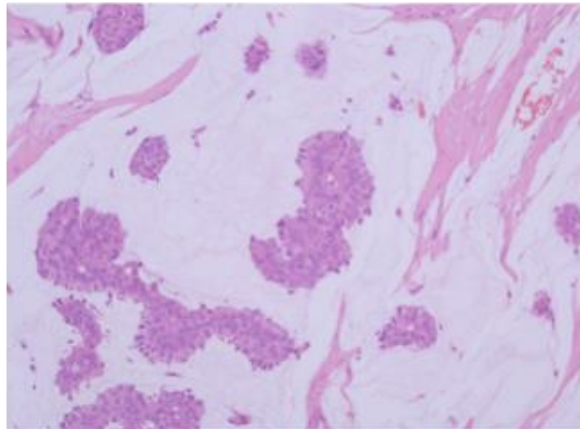
- Question portant principalement sur le retesting systématique des tumeurs de grade III HER2-négatives sur biopsie

Le statut HER2 doit-il être réévalué sur pièce opératoire lorsqu'il était négatif sur biopsie ?

Ce qui était vrai, et qui reste vrai

Après un test initial négatif sur biopsie, un nouveau test HER2 n'est pas souhaitable sur pièce opératoire dans les situations suivantes :

- Carcinome mammaire de grade I RE et RP positifs (incluant les types histologiques rares comme les tubuleux, mucineux, cribriformes et les lobulaires classiques)
- Carcinome adénoïde kystique, carcinome sécrétoire et carcinome adénoquameux de bas grade (au moins pur à 90%) qui sont le plus souvent triple négatifs

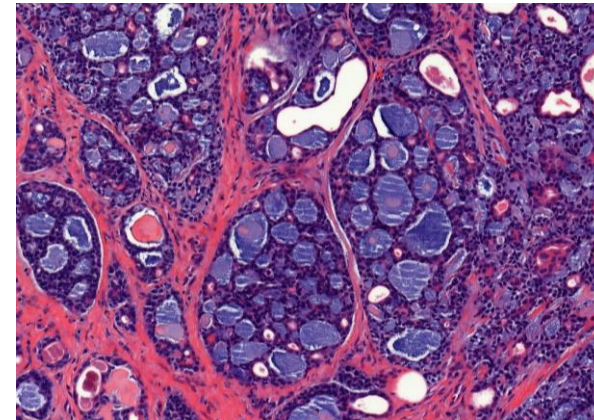
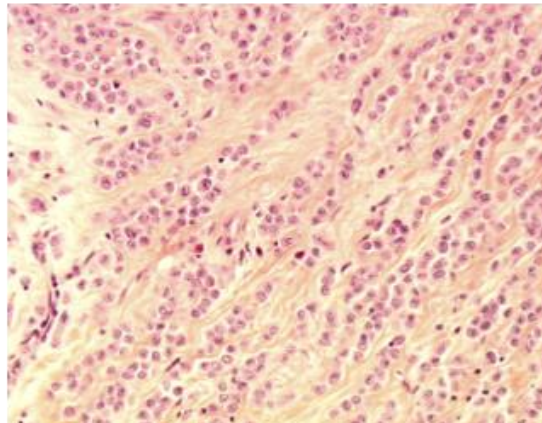
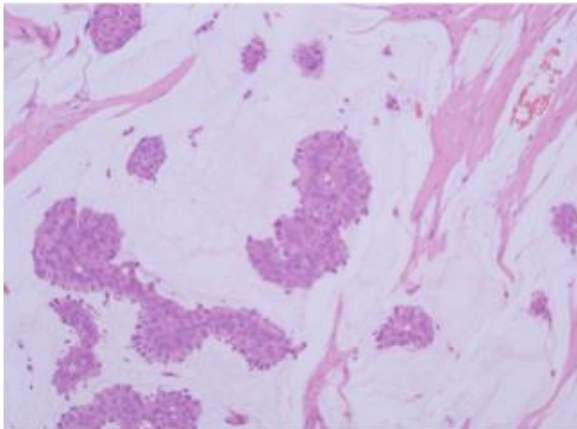


Le statut HER2 doit-il être réévalué sur pièce opératoire lorsqu'il était négatif sur biopsie ?

Ce qui était vrai, et qui reste vrai

Après un test initial positif sur biopsie, il est nécessaire de réévaluer le statut HER2 sur pièce opératoire dans les situations suivantes (risque de faux positif) :

- Carcinome mammaire de grade I RE et RP positifs (incluant les types histologiques rares comme les tubuleux, mucineux, cribriformes et les lobulaires classiques)
- Carcinome adénoïde kystique, carcinome sécrétoire et carcinome adénoquameux de bas grade (au moins pur à 90%) qui sont le plus souvent triple-négatifs



Le statut HER2 doit-il être réévalué sur pièce opératoire lorsqu'il était négatif sur biopsie ?

Ce qui change

ASCO/CAP 2013

If the initial HER2 test result in a core needle biopsy specimen of a primary breast cancer is negative, a new HER2 test must be ordered on the excision specimen if one of the following is observed:

Tumor is grade 3

Amount of invasive tumor in the core biopsy is small

Resection specimen contains high-grade carcinoma that is morphologically distinct from that in the core

Core biopsy result is equivocal for HER2 after testing by both ISH and IHC

There is doubt about the specimen handling of the core biopsy (long ischemic time, short time in fixative, different fixative) or the test is suspected by the pathologist to be negative on the basis of testing error

Le statut HER2 doit-il être réévalué sur pièce opératoire lorsqu'il était négatif sur biopsie ?

Ce qui change

ASCO/CAP 2018

If the initial HER2 test result in a core needle biopsy specimen of a primary breast cancer is negative, a new HER2 test ~~must~~ be ordered on the excision specimen if one of the following is observed:

may



Tumor is grade 3

Amount of invasive tumor in the core biopsy is small

Resection specimen contains high-grade carcinoma that is morphologically distinct from that in the core

Core biopsy result is equivocal for HER2 after testing by both ISH and IHC

There is doubt about the specimen handling of the core biopsy (long ischemic time, short time in fixative, different fixative) or the test is suspected by the pathologist to be negative on the basis of testing error

GEFPICS 2019

Après un test initial négatif sur biopsie, un nouveau test HER2 peut être demandé sur la pièce opératoire dans les situations suivantes (risque de faux négatif) :

- Tumeur de grade III
- Doute sur la représentativité et/ou la qualité de la biopsie
- Le résultat sur la biopsie était équivoque en immunohistochimie (score 2+)
- Le résultat sur la biopsie mettait en évidence un nombre moyen de HER2 ≥ 4.0 et < 6.0 copies par cellule et un ratio HER2/CEP17 < 2.0

Les questions abordées par la mise à jour ciblées des recommandations ASCO/CAP

- Le statut HER2 doit-il être réévalué sur pièce opératoire lorsqu'il était négatif sur biopsie ?
- Quelle est la définition la plus appropriée pour le score IHC 2+ (IHC équivoque) ?
- Doit-on considérer les cancers infiltrants avec un nombre moyen de HER2 < 4.0 copies par cellule et un ratio HER2/CEP17 ≥ 2.0 comme positifs en hybridation in situ ?
- Doit-on considérer les cancers infiltrants avec un nombre moyen de HER2 ≥ 6.0 copies par cellule et un ratio HER2/CEP17 < 2.0 comme positifs en hybridation in situ ?
- Quelle est la démarche diagnostique appropriée pour les cancers infiltrants avec un nombre moyen de HER2 ≥ 4.0 et < 6.0 copies par cellule et un ratio HER2/CEP17 < 2.0 , initialement considérés comme équivoques en hybridation in situ ?

Quelle est la définition la plus appropriée pour le score IHC 2+ (IHC équivoque) ?

- **ASCO/ CAP 2013** : marquage membranaire circonférentiel incomplet et/ou faible à modéré dans > 10% des cellules tumorales infiltrantes
- ou marquage membranaire circonférentiel intense dans $\leq 10\%$ des cellules tumorales infiltrantes.

- **ASCO/CAP 2018** : marquage membranaire complet faible à modéré dans > 10% des cellules tumorales infiltrantes
- ou marquages inhabituels n'appartenant à aucune autre catégorie (ex : marquages modérés à intenses latéraux ou basolatéraux de certains sous-types spécifiques ou cas hétérogènes définis par un marquage membranaire circonférentiel intense dans < 10% des cellules tumorales infiltrantes).

Quelle est la définition la plus appropriée pour le score IHC 2+ (IHC équivoque) ?

- **GEFPICS 2014**

marquage membranaire complet modéré > 10% des cellules tumorales infiltrantes

ou marquage membranaire incomplet > 10% des cellules tumorales infiltrantes (de type basolatéral visible au × 4-× 5)

ou marquage membranaire complet fort ≤ 10 % des cellules tumorales infiltrantes (hétérogène).

- **GEFPICS 2019** : *définition inchangée.*

Évaluation de l'expression de HER2

Règle de lecture de l'intensité de marquage d'après la règle du microscope de Ruschoff"

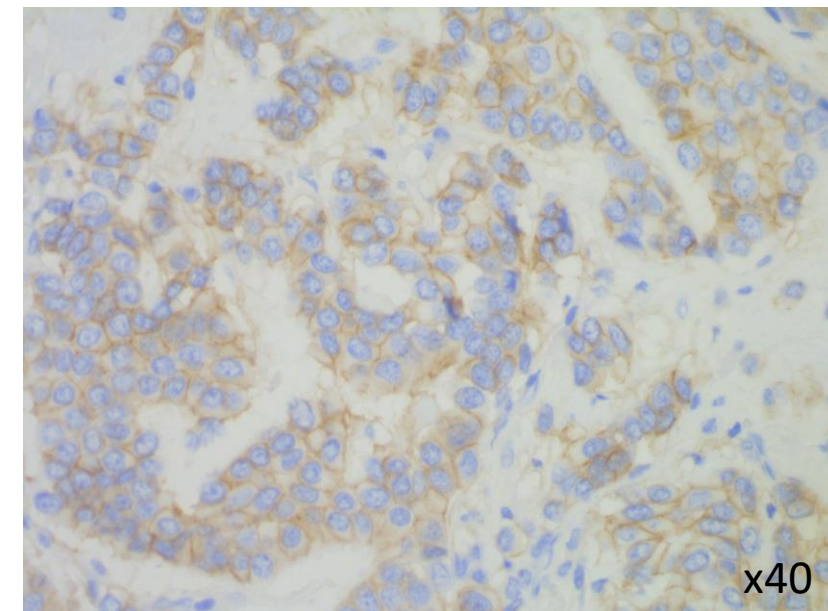
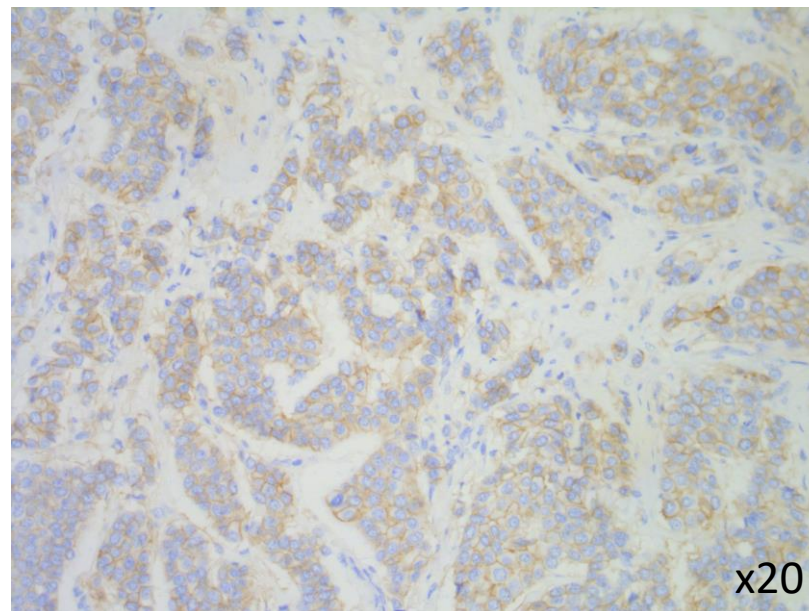
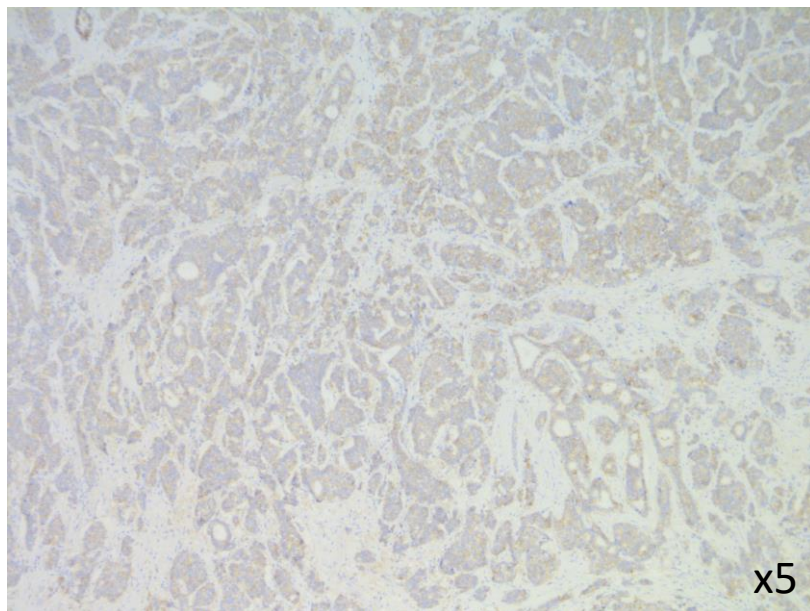
- Forte: bien visible au x4-x5
- Modérée: perceptible au x4-x5 et bien visible au x10-x20
- Faible: imperceptible au x4-x5, perceptible au x10-x20, bien visible au x40

Quelle est la définition la plus appropriée pour le score IHC 2+ (IHC équivoque) ?

Évaluation de l'expression de HER2

Règle de lecture de l'intensité de marquage d'après la règle du microscope de Ruschoff**

- Forte: bien visible au x4-x5
- Modérée: perceptible au x4-x5 et bien visible au x10-x20
- Faible: imperceptible au x4-x5, perceptible au x10-x20, bien visible au x40



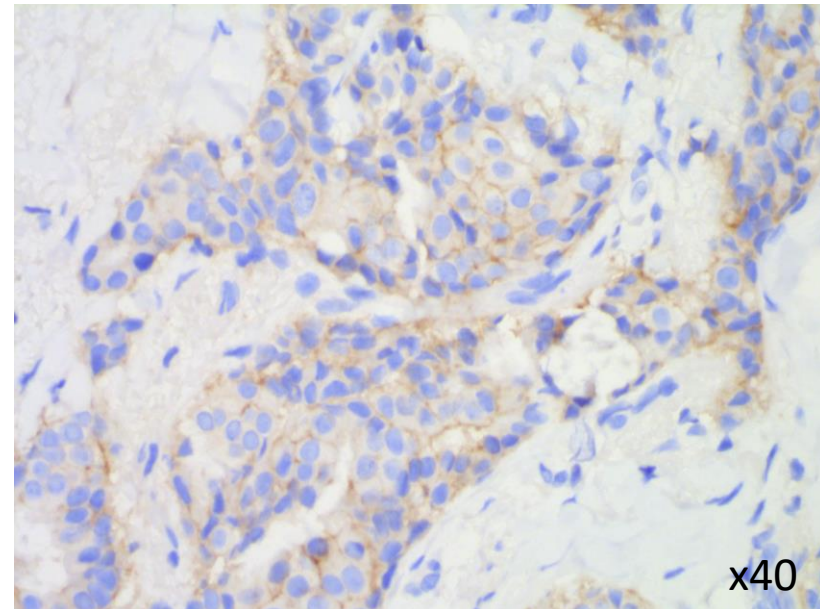
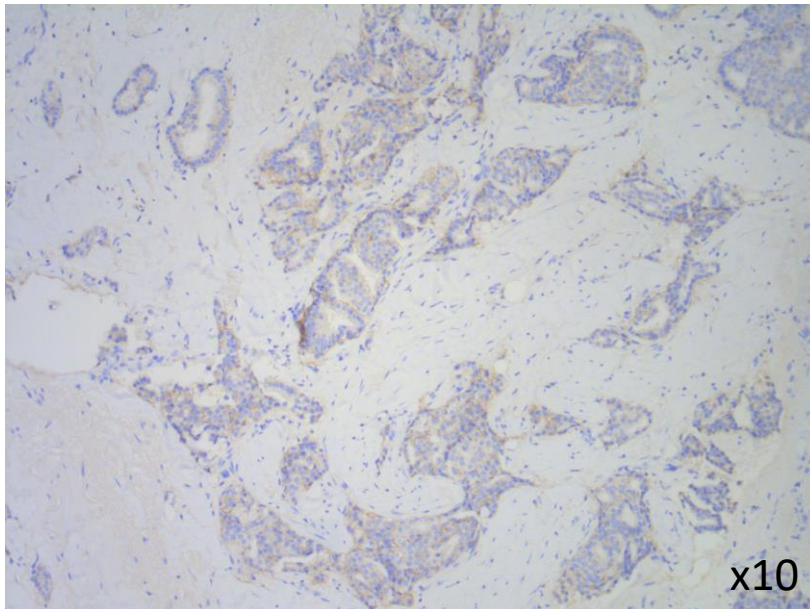
score 2+

Quelle est la définition la plus appropriée pour le score IHC 2+ (IHC équivoque) ?

Évaluation de l'expression de HER2

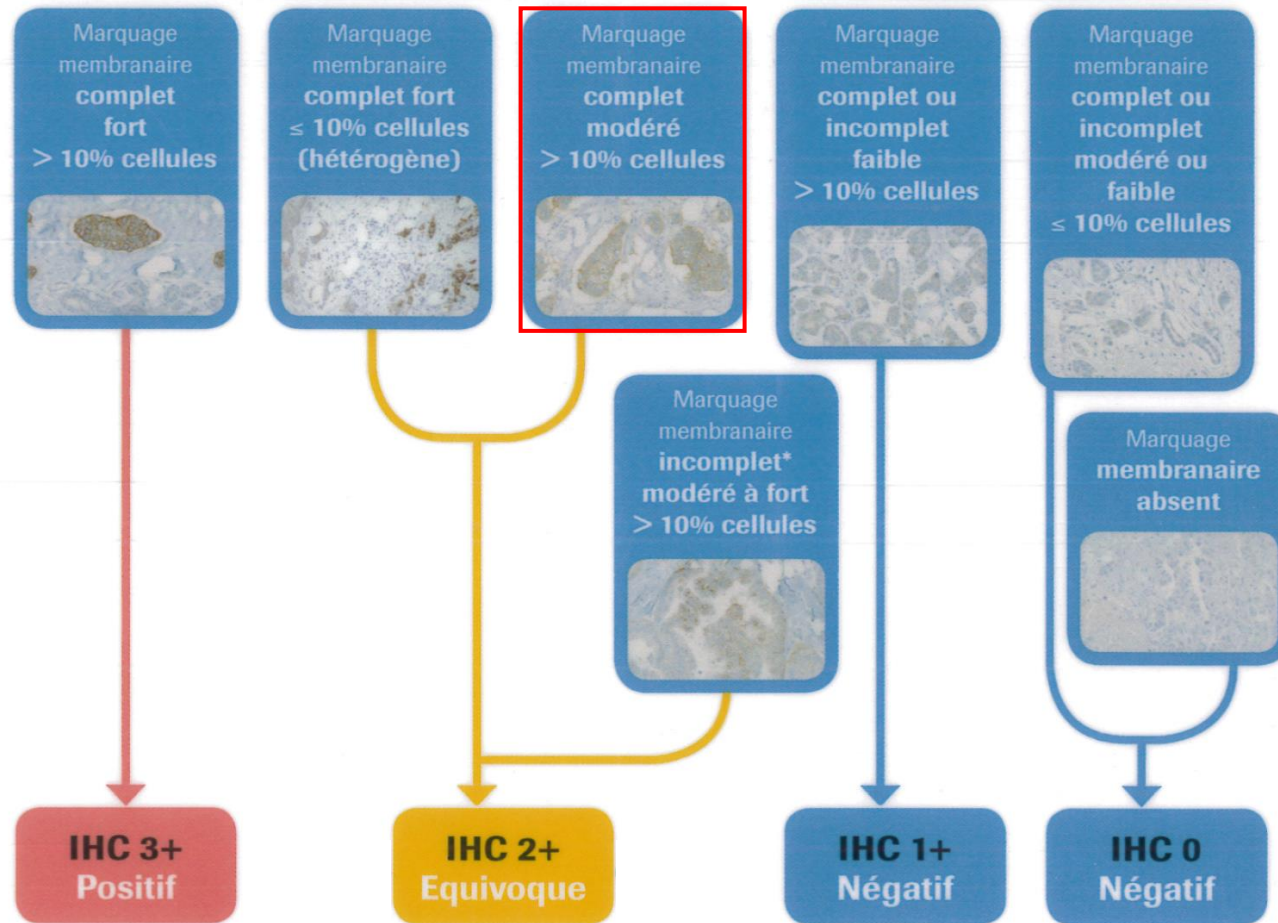
Règle de lecture de l'intensité de marquage d'après la règle du microscope de Ruschhoff**

- Forte: bien visible au x4-x5
- Modérée: perceptible au x4-x5 et bien visible au x10-x20
- Faible: imperceptible au x4-x5, perceptible au x10-x20, bien visible au x40

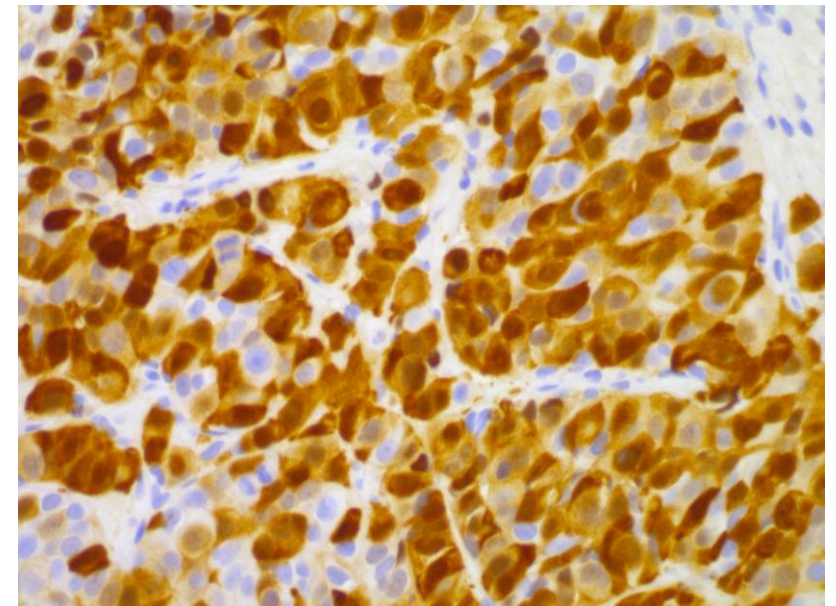
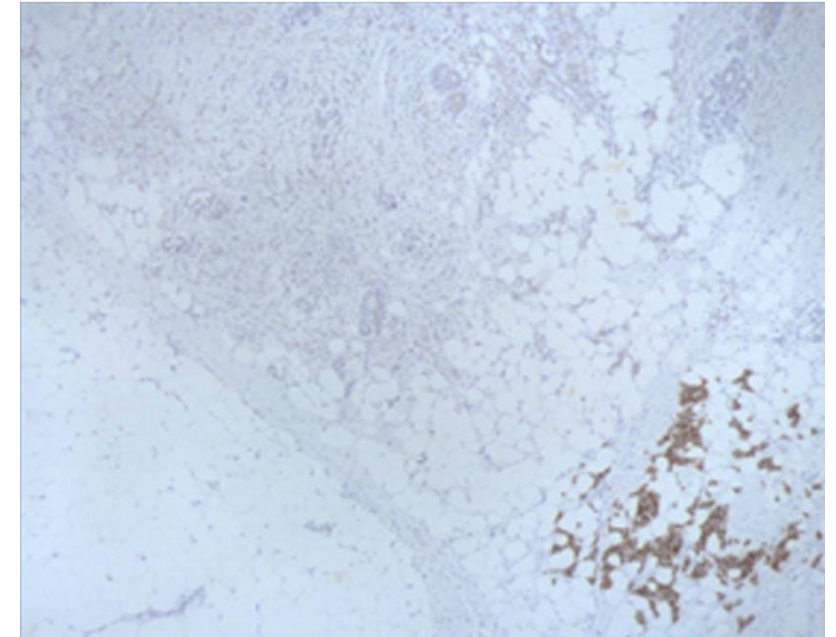
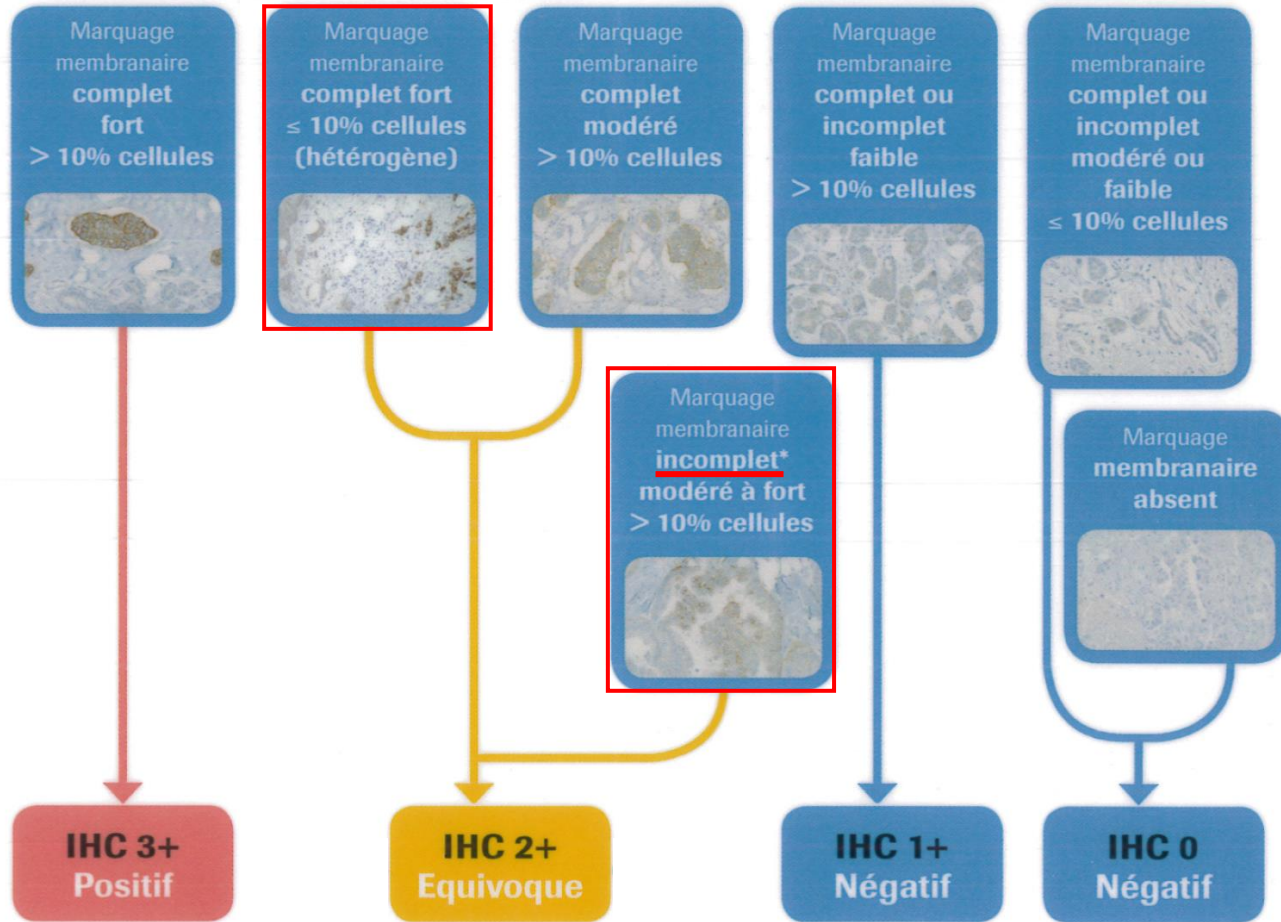


score 1+

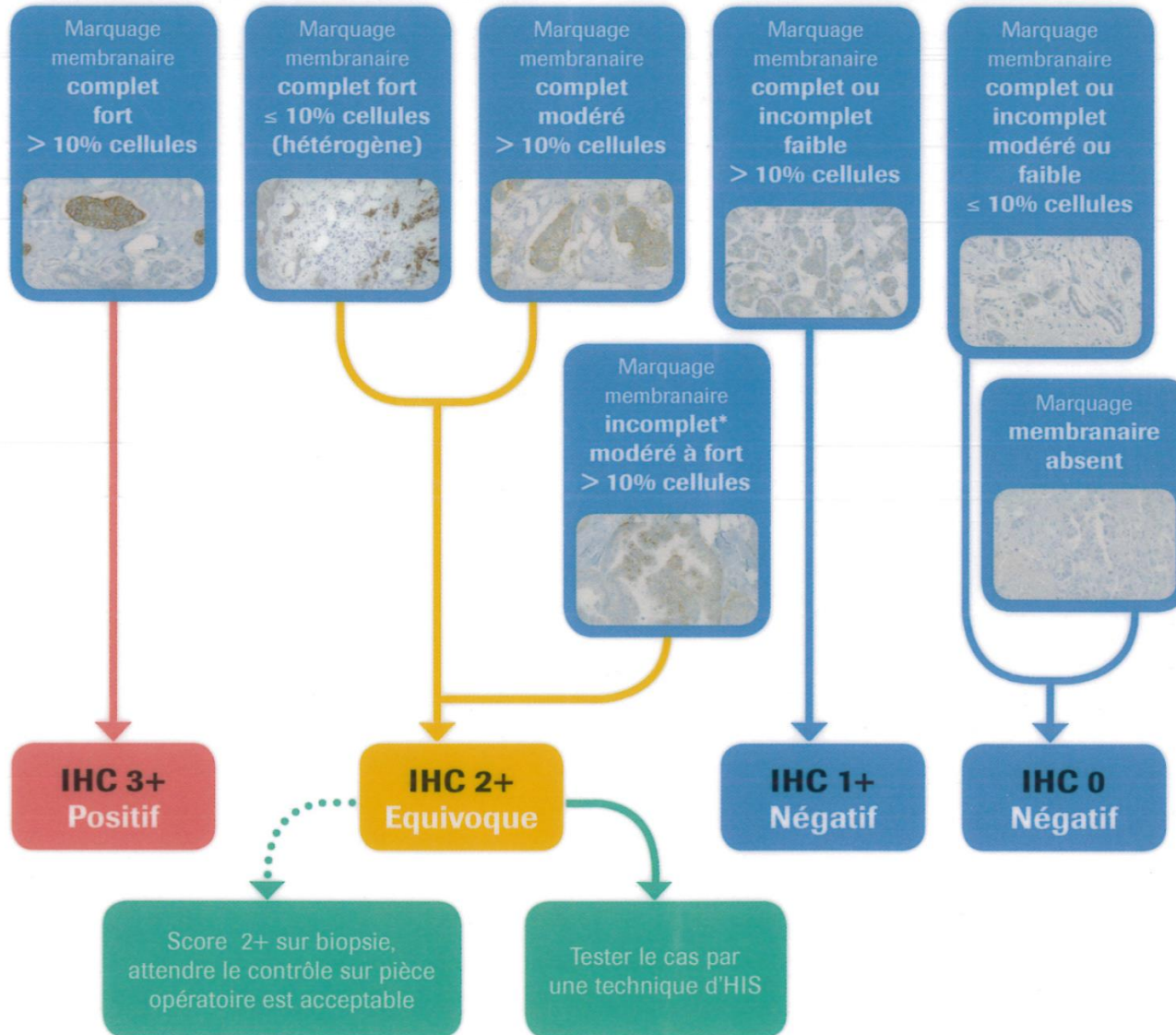
Quelle est la définition la plus appropriée pour le score IHC 2+ (IHC équivoque) ?



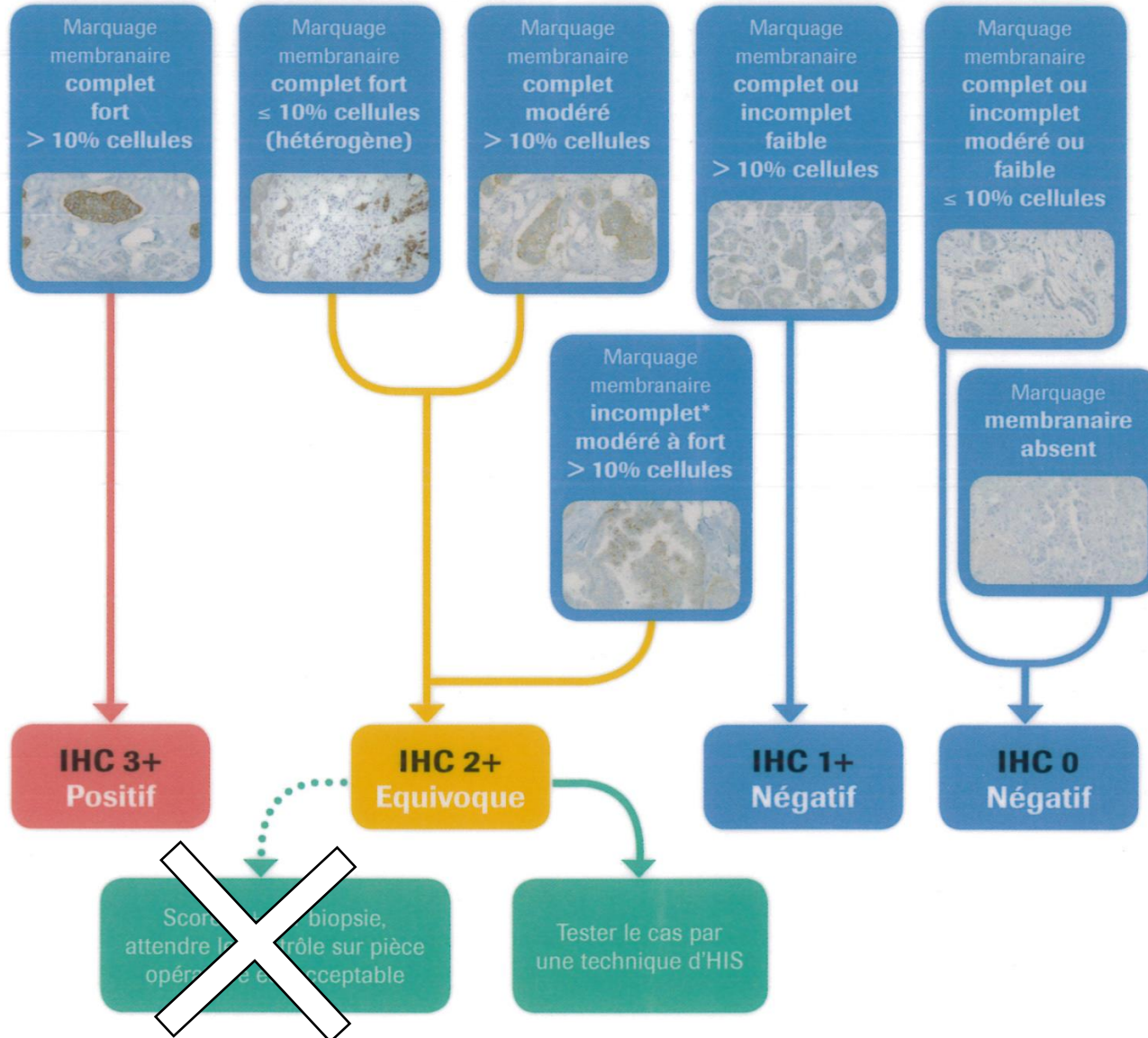
Quelle est la définition la plus appropriée pour le score IHC 2+ (IHC équivoque) ?



Quelle est la définition la plus appropriée pour le score IHC 2+ (IHC équivoque) ?



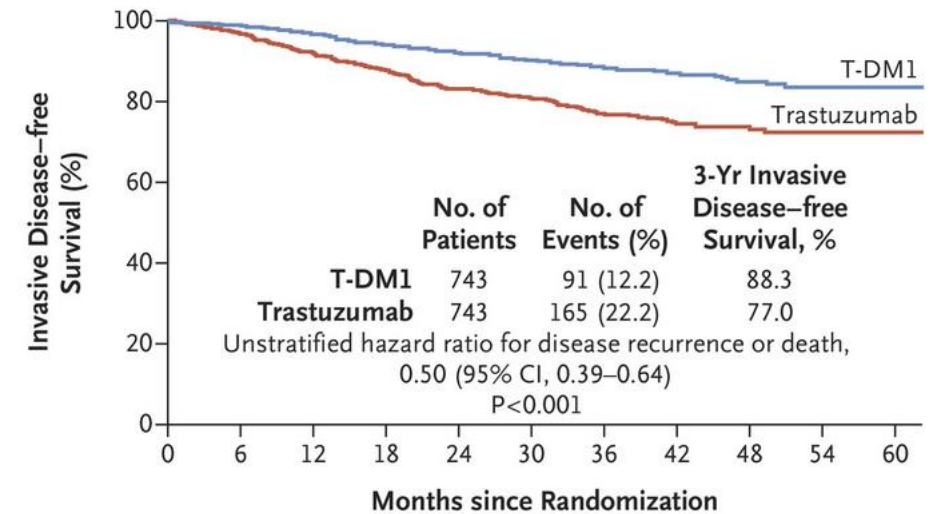
Quelle est la définition la plus appropriée pour le score IHC 2+ (IHC équivoque) ?



Etude KATHERINE

Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer

Gunter von Minckwitz, M.D., Chiun-Sheng Huang, M.D., Ph.D., Max S. Mano, M.D., Ph.D., Sibylle Loibl, M.D., Eleftherios P. Mamounas, M.D., Michael Untch, M.D., Ph.D., Norman Wolmark, M.D., Priya Rastogi, M.D., Andreas Schneeweiss, M.D., Andres Redondo, M.D., Ph.D., Hans H. Fischer, M.D., William Jacot, M.D., Ph.D., et al., for the KATHERINE Investigators*



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
T-DM1	743	707	681	658	633	561	409	255	142	44	4
Trastuzumab	743	676	635	594	555	501	342	220	119	38	4

Bénéfice du traitement par T-DM1 chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ non en réponse pathologique complète après une chimiothérapie néoadjuvante

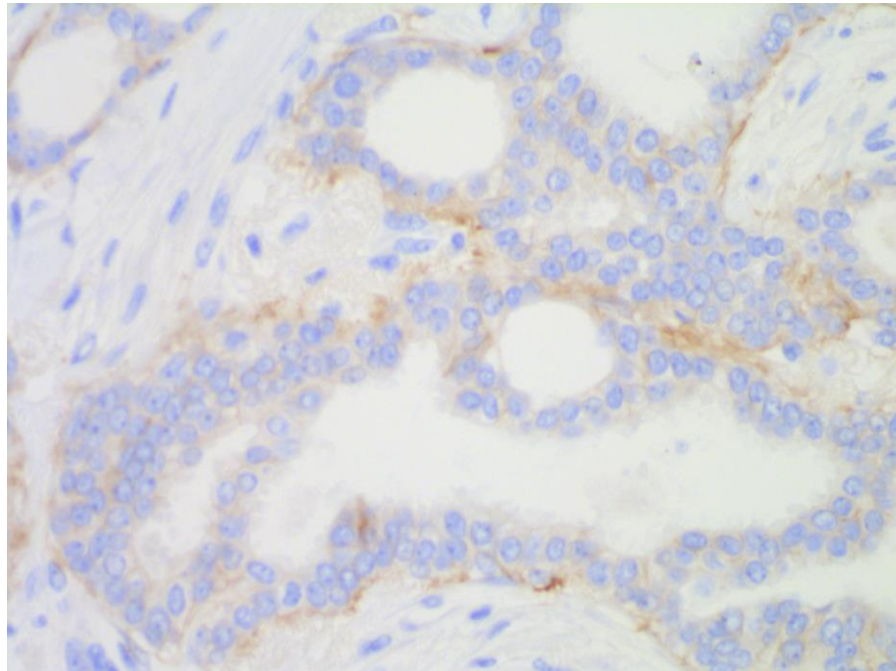
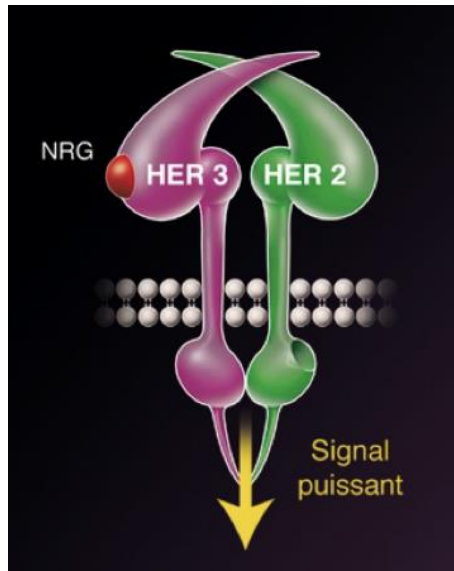
Quelle est la définition la plus appropriée pour le score IHC 2+ (IHC équivoque) ?

- Pourquoi est-il important de faire la distinction entre les scores 0 et 1+ en IHC ?

Etudes de phase II/III pour des thérapies actives sur les tumeurs HER2 1+ en IHC et HER2 2+ non amplifiées.

- Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) : anticorps humanisé anti-HER2 + charge inhibiteur de la topoisomérase I
Etudes Destiny 1 à 4

- Anti-HER2 et HER3
Etude Merus



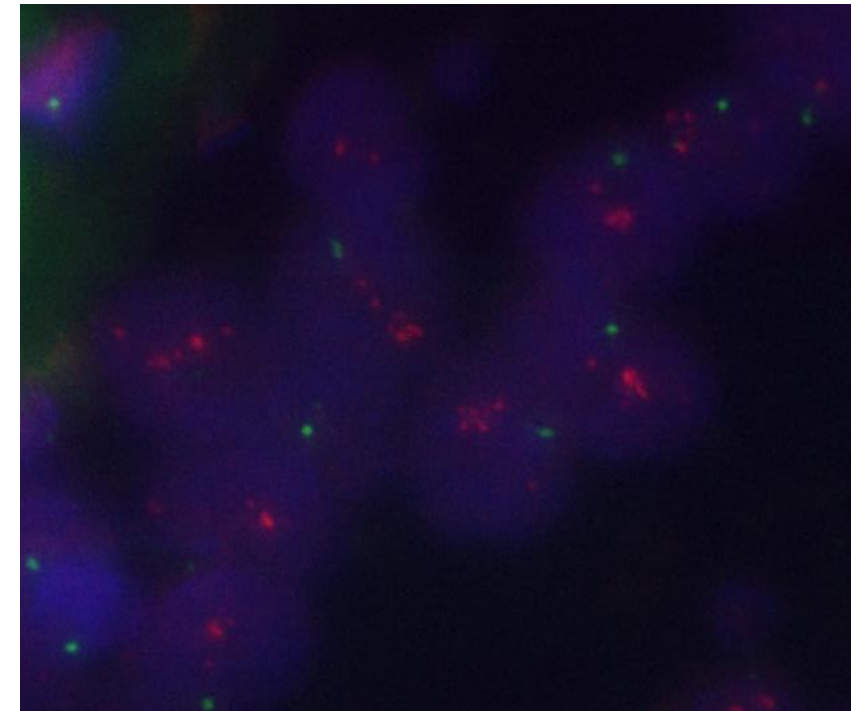
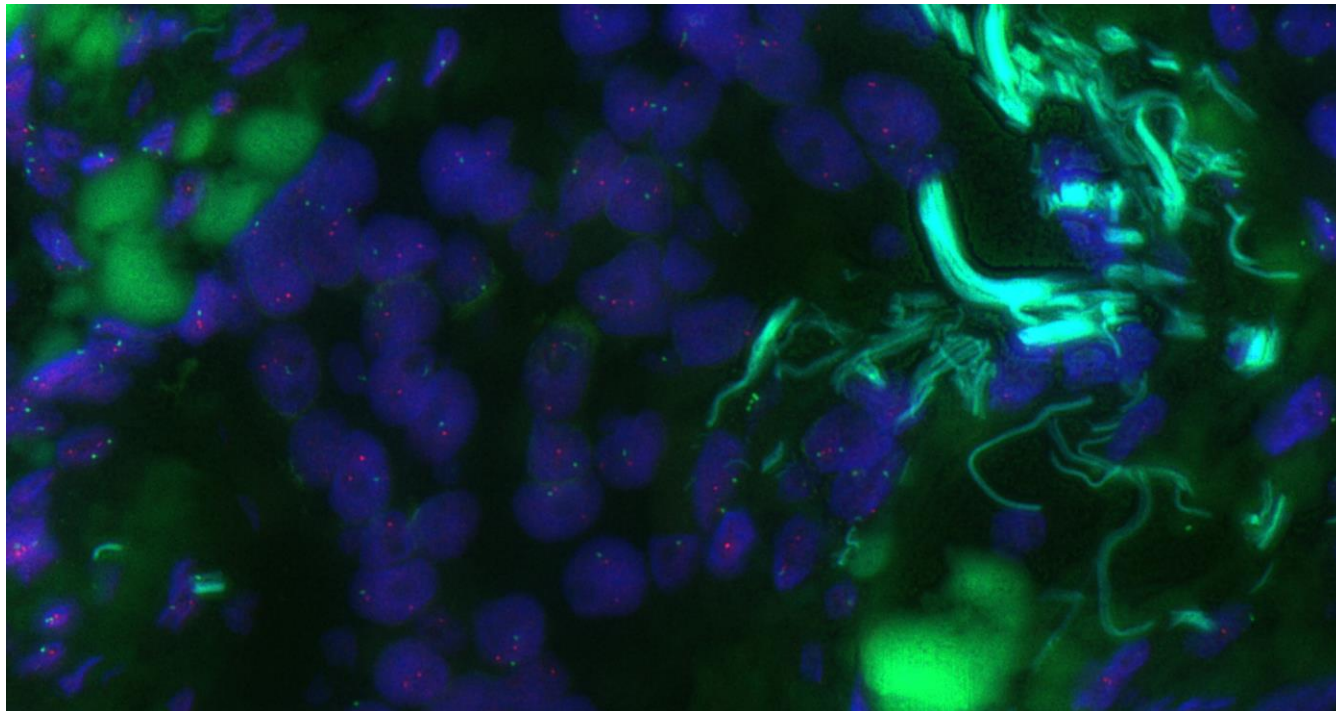
Tous les marquages ne méritent pas 1+

Les questions abordées par la mise à jour ciblées des recommandations ASCO/CAP

- Le statut HER2 doit-il être réévalué sur pièce opératoire lorsqu'il était négatif sur biopsie ?
- Quelle est la définition la plus appropriée pour le score IHC 2+ (IHC équivoque) ?
- Doit-on considérer les cancers infiltrants avec un nombre moyen de HER2 < 4.0 copies par cellule et un ratio HER2/CEP17 ≥ 2.0 comme positifs en hybridation in situ ?
- Doit-on considérer les cancers infiltrants avec un nombre moyen de HER2 ≥ 6.0 copies par cellule et un ratio HER2/CEP17 < 2.0 comme positifs en hybridation in situ ?
- Quelle est la démarche diagnostique appropriée pour les cancers infiltrants avec un nombre moyen de HER2 ≥ 4.0 et < 6.0 copies par cellule et un ratio HER2/CEP17 < 2.0 , initialement considérés comme équivoques en hybridation in situ ?

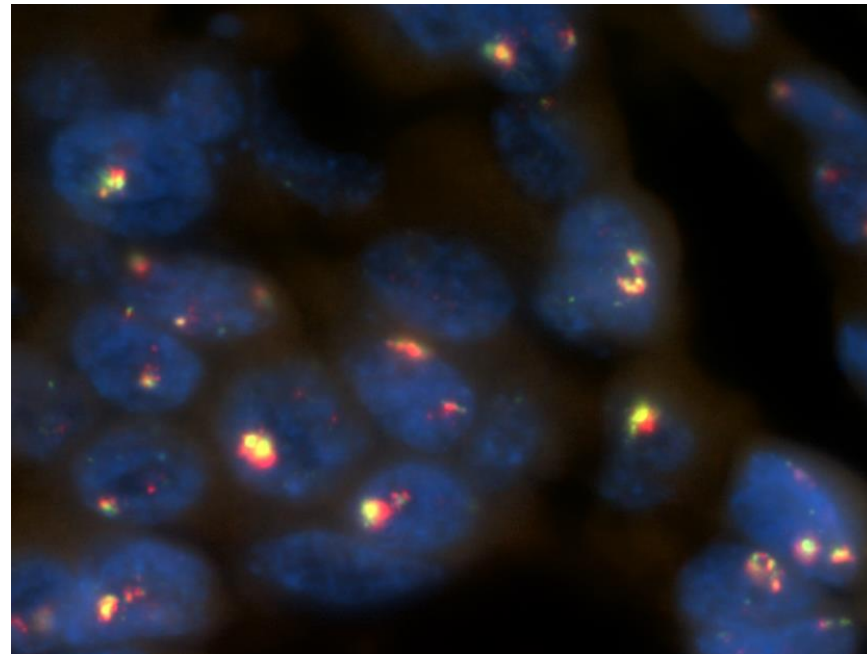
Doit-on considérer les cancers infiltrants avec un nombre moyen de de HER2 < 4.0 copies par cellule et un ratio HER2/CEP17 ≥ 2.0 comme positifs en hybridation in situ ?

- Monosomie du chromosome 17
- **GEFPICS 2014** : algorithme décisionnel basé en premier lieu sur le nombre de copies de *HER2*, puis sur le ratio
 - < 4 copies de *HER2* par cellule \rightarrow statut *HER2* négatif
 - **Aucune modification**



Doit-on considérer les cancers infiltrants avec un nombre moyen de de $HER2 \geq 6.0$ copies par cellule et un ratio $HER2/CEP17 < 2.0$ comme positifs en hybridation in situ ?

- Co-amplification de *HER2* et de la zone centromérique ciblée par le CEP17
- Polysomie extrême
- **GEFPICS 2014** : algorithme décisionnel basé en premier lieu sur le nombre de copies de *HER2*, puis sur le ratio
 - ≥ 6 copies de *HER2* par cellule \rightarrow statut *HER2* positif
 - **Aucune modification**



Les questions abordées par la mise à jour ciblées des recommandations ASCO/CAP

- Le statut HER2 doit-il être réévalué sur pièce opératoire lorsqu'il était négatif sur biopsie ?
- Quelle est la définition la plus appropriée pour le score IHC 2+ (IHC équivoque) ?
- Doit-on considérer les cancers infiltrants avec un nombre moyen de HER2 < 4.0 copies par cellule et un ratio HER2/CEP17 ≥ 2.0 comme positifs en hybridation in situ ?
- Doit-on considérer les cancers infiltrants avec un nombre moyen de HER2 ≥ 6.0 copies par cellule et un ratio HER2/CEP17 < 2.0 comme positifs en hybridation in situ ?
- Quelle est la démarche diagnostique appropriée pour les cancers infiltrants avec un nombre moyen de HER2 ≥ 4.0 et < 6.0 copies par cellule et un ratio HER2/CEP17 < 2.0 , initialement considérés comme équivoques en hybridation in situ ?

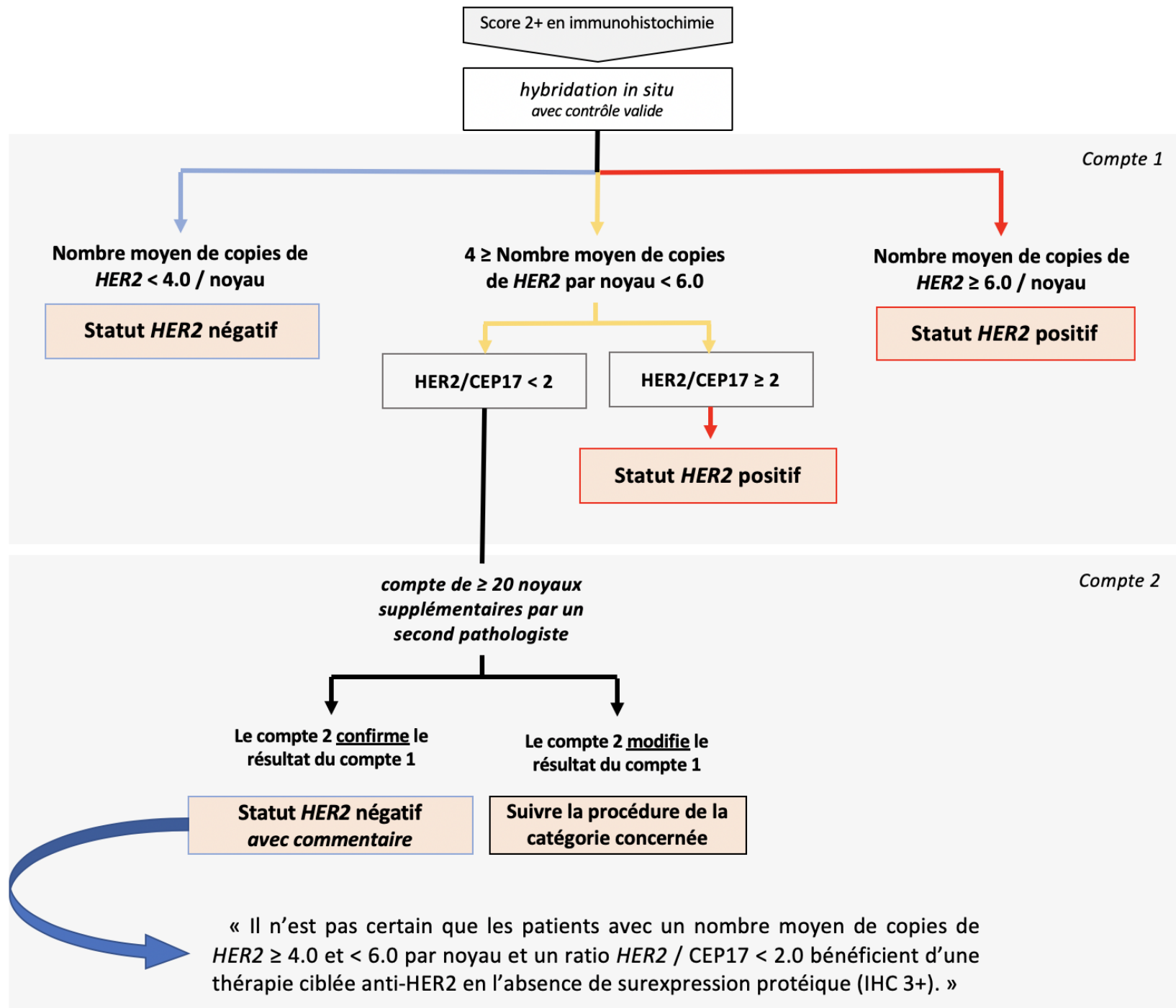
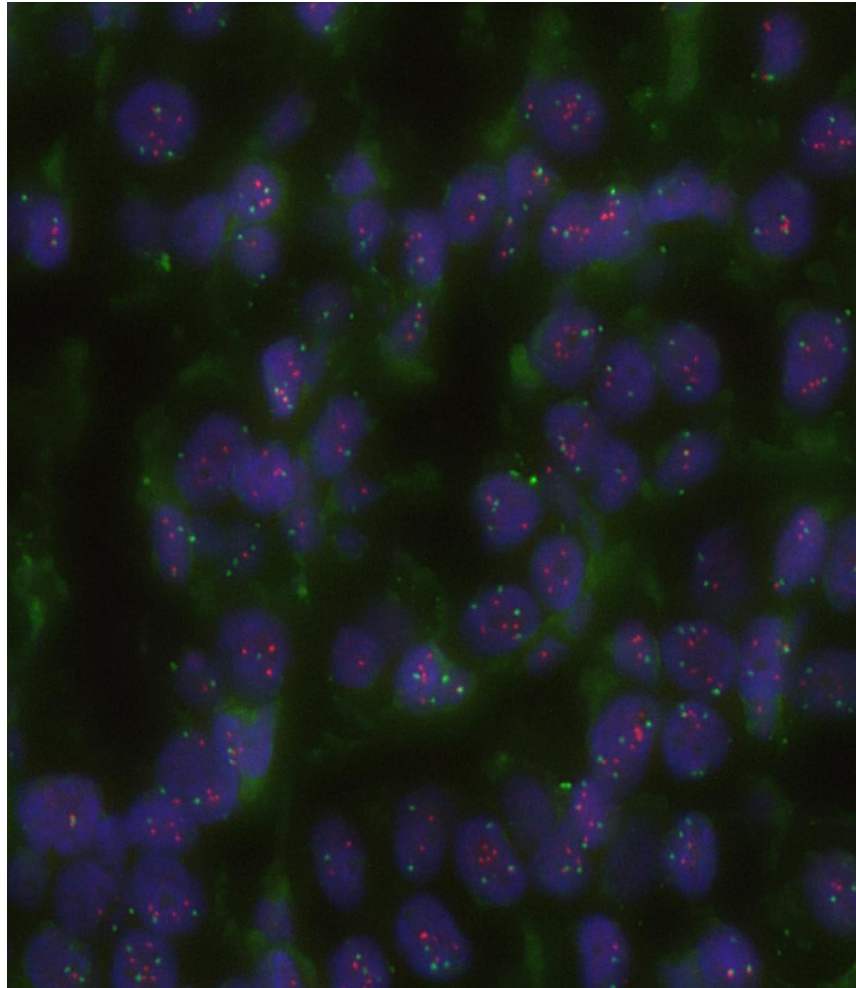
Quelle est la démarche diagnostique appropriée pour les cancers infiltrants avec un nombre moyen de HER2 ≥ 4.0 et < 6.0 copies par cellule et un ratio HER2/CEP17 < 2.0 , initialement considérés comme équivoques en hybridation in situ ?

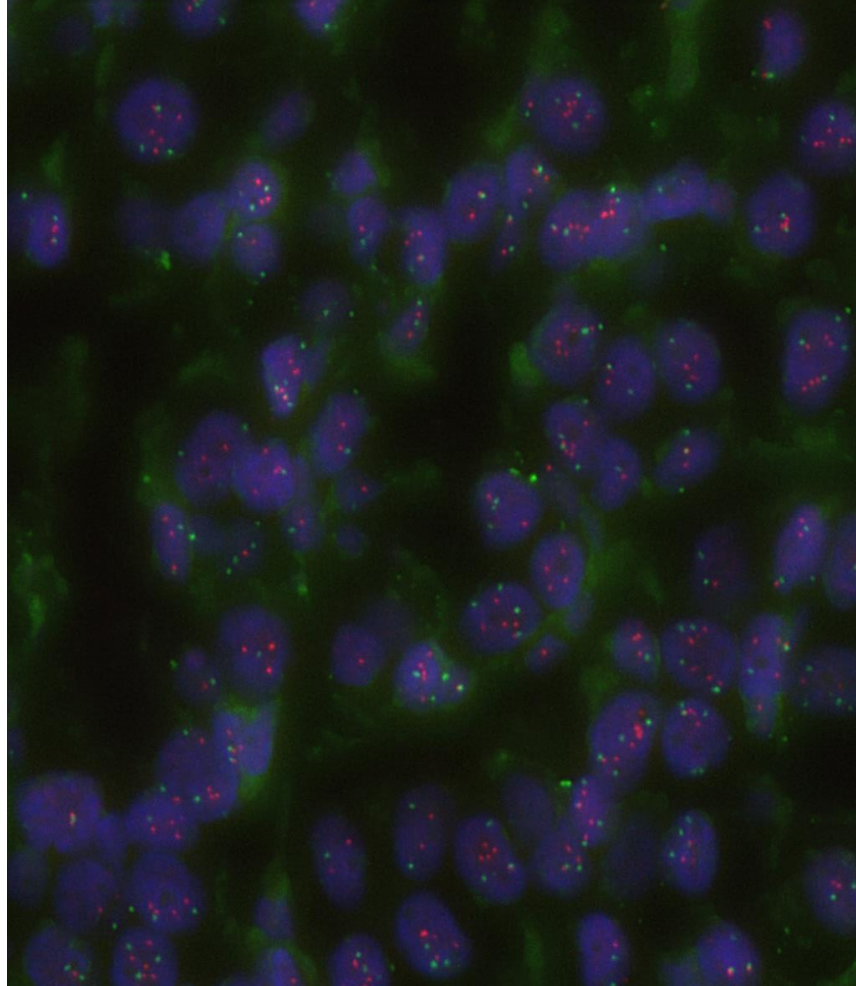
- Ex-équivoques en hybridation in situ

Table 5. Comparison of FISH Groups, FDA Guidelines Status, and ASCO-CAP Guidelines Status, and Associations With Outcomes in BCIRG Clinical Trials

FISH		Group	Frequency, %*	FDA Status†	ASCO-CAP Guidelines	HER2 Protein Expression	Prognosis (BCIRG-005 trial)	Response to HER2-Targeted Therapy (BCIRG-006)	BCIRG/TRIO Study Conclusion
Ratio	Average HER2 per Tumor Cell								
≥ 2.0	≥ 4.0	1	40.8	Amplified	ISH positive	HER2 overexpression ($P < .0001$; IHC3+)	Not included in trial	Significantly improved outcomes	HER2 amplified
≥ 2.0	< 4.0	2	0.7	Amplified	ISH positive	HER2 low expression ($P < .0001$; IHC0/1+)	Not included in trial	No significant benefit	HER2 not amplified
< 2.0	≥ 6.0	3	0.5	Not amplified	ISH positive	Combination of HER2 low and overexpression	Indeterminate mixed category	Indeterminate, mixed category	Mixed HER2 not amplified and amplified, on the basis of expression
< 2.0	$\geq 4.0, < 6.0$	4	4.1	Not amplified	ISH equivocal	HER2 low expression ($P < .0001$; IHC0/1+)	Not associated with worse outcomes	Not included in trial	HER2 not amplified
< 2.0	< 4.0	5	53.9	Not amplified	ISH negative	HER2 low expression ($P < .0001$; IHC0/1+)	Not associated with worse outcomes	Not included in trial	HER2 not amplified

Abbreviations: BCIRG, Breast Cancer International Research Group; CAP, College of American Pathologists; FDA, US Food and Drug Administration; FISH, fluorescent in situ hybridization; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization; TRIO, Translational Research in Oncology.
 *Frequencies are based on screened population in Table 1.
 †FDA HER2 status is based on the 1997 HER2 INFORM-HER assay approval²⁷ (Ventana Medical Systems) and the 2002 FDA package insert related to the HER2 PathVysion FISH assay²⁰ (Abbott Laboratories).





Recherche de l'amplification du gène *HER2* par technique FISH (kit Dako IQ-FISH)

Résultat évalué sur 80 noyaux (double lecture Dr Duprez-Paumier / Dr Franchet)

- Nombre moyen de gènes *HER2* détectés par noyau = 4.6
- Nombre moyen de centromère du chromosome 17 détecté par noyau = 3.7
- Rapport *HER2*/centromère = 1.2

CONCLUSION

Technique immunohistochimique : surexpression 2+ de *HER2*.

Technique FISH : Statut *HER2* négatif.

*Selon les recommandations ASCO/CAP 2018, il n'est pas certain que les patients avec un nombre de copies de *HER2* ≥ 4 et < 6 par noyau et un ratio *HER2*/CEP17 < 2 bénéficient d'une thérapie ciblée anti-*HER2* en l'absence de surexpression protéique (IHC 3+).*

Conclusion

- Retesting HER2 sur pièce opératoire après résultat négatif sur biopsie dans les tumeurs de grade III
 - Laissé à l'appréciation du pathologiste
- Immunohistochimie : pas de changement majeur
 - Sur biopsie IHC 2+, il devient fortement conseillé d'aller d'emblée jusqu'à l'hybridation in situ pour évaluer le statut *HER2* sans attendre la pièce opératoire
 - Nécessité de bien distinguer les scores 0 et les scores 1+
- Hybridation in situ : disparition du statut *HER2* équivoque en HIS
 - Si il est confirmé par un second pathologiste → statut *HER2* négatif avec commentaire

« Il n'est pas certain que les patients avec un nombre moyen de copies de *HER2* ≥ 4.0 et < 6.0 par noyau et un ratio *HER2* / CEP17 < 2.0 bénéficient d'une thérapie ciblée anti-*HER2* en l'absence de surexpression protéique (IHC 3+). »

Ce que n'abordent pas les recommandations ASCO/CAP 2018
(et c'est dommage)

- Place du statut des récepteurs hormonaux dans l'évaluation du statut HER2
 - Les patientes porteuses d'un cancer du sein HER2+ qui exprime le RE en IHC et qui ont une amplification faible du gène *HER2* en FISH (ratio ≥ 2 et < 5) tirent un bénéfice très faible d'un traitement adjuvant par trastuzumab (*Loi JAMA Oncol 2016*)
 - Même impression en situation néoadjuvante (*Singer Clin Cancer Res 2017, Wu Oncotargets and therapy 2018*)

